



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 065 846**

⑫ Número de solicitud: 9300826

⑬ Int. Cl.⁵: A61K 31/57, A61K 31/19

A61K 31/405, A61K 31/40

A61K 31/54, A61K 31/38

A61K 31/47

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: 20.04.93

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 16.02.95

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: 16.02.95

⑱ Solicitante/es: Laboratorios Cusi, S.A.
Ctra. Francia, s/n
08320 El Masnou, Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: Van Wie Bergamini, Michael;
Vallet Más, José Alberto;
Oros Laguens, Carmen y
López Cabrera, Antonio

⑳ Agente: Ungría Goiburu, Bernardo

㉑ Título: **Formulación farmacéutica a base de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico y un antibiótico perteneciente al grupo de los inhibidores de la ADN Girasa para su utilización tópica oftálmica.**

㉒ Resumen:

Formulación farmacéutica a base de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico y un antibiótico perteneciente al grupo de Los inhibidores de la ADN Girasa para su utilización tópica oftálmica. Comprende: 0,001-5,0% de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico o un isómero, o un éster, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; 0,05-5,0% de un Inhibidor de la ADN Girasa, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente, uno o más ingredientes seleccionados entre agentes isotonzantes, amortiguadores del pH, agentes viscosizantes, agentes humectantes, agentes quelantes, agentes antioxidantes y/o agentes conservadores, además de uno o varios excipientes adecuados a la forma de presentación farmacéutica de la formulación. Dicha formulación presenta un pH comprendido entre 4 y 9. Aplicación en el tratamiento de procesos inflamatorios oculares acompañados de infección.

DESCRIPCION

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de las formulaciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de los procesos inflamatorios oculares que se presentan acompañados de infección.

En particular la invención se refiere a la combinación de un agente antiinflamatorio esteroide, preferentemente la Dexametasona o la Clobetasona, o un agente antiinflamatorio no esteroide, preferentemente el Diclofenac o la Indometacina, o una mezcla de ambos tipos de agentes antiinflamatorios y uno, o varios, antibióticos pertenecientes al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa, principalmente el Lomefloxacin o el Ciprofloxacino.

Estado de la técnica anterior a la invención

Las formulaciones destinadas al tratamiento de las infecciones oftálmicas acompañadas de un proceso inflamatorio concomitante, son conocidas desde hace tiempo, si bien, sigue siendo necesario el desarrollo de nuevas composiciones que, siendo igual de efectivas o más que las conocidas, presenten menos efectos secundarios y sean más fáciles de aplicar, al tiempo que sean más estables durante el almacenamiento, entre otras ventajas.

La Patente Estadounidense N°. 3.985.873 de 12 de Octubre de 1976, describe una solución oftálmica adecuada para el tratamiento de infecciones microbianas, especialmente bacterianas, del ojo y su entorno, conteniendo sulfacetamida, una monosal soluble en agua medicinal o farmacéuticamente aceptable del trimetoprim, una sal soluble en agua medicinal o farmacéuticamente aceptable de la polimixina, especialmente la polimixina B, y agua, presentando la solución un pH comprendido entre 4,5 y 6,5. Esta solución es especialmente aplicable a infecciones del ojo, tales como conjuntivitis aguda o crónica, cuencas infectadas, úlceras de la córnea, queratitis, episcleritis, blefaritis, etc., siendo también aplicable en cirugía oftálmica o en el caso de daños importantes en los ojos.

La PCT W.O. 89/0957 de 9 de Marzo de 1989 describe composiciones farmacéuticas que comprenden tobramicina y un esteroide, tal como dexametasona o fluormetolona para su aplicación tópica oftálmica. Estas composiciones son especialmente aplicables al tratamiento de pacientes que muestran síntomas asociados con infecciones bacterianas oftálmicas, las cuales conllevan inflamación así como al tratamiento de pacientes que pueden estar predispuestos a desarrollar una infección oftálmica, ya sea como resultado de un efecto inmunosupresor atribuible al componente esteroideo de la composición o como resultado de una situación no relacionada con una terapia esteroidea.

La Patente Canadiense No. 2.013.188 de 27 de Marzo 1990 se refiere a un sistema preservativo para formulaciones oftálmicas antimicrobianamente efectivas. Dichas formulaciones incluyen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo conteniendo un grupo -COOH en combinación con un antibiótico, estando formado el sistema preservativo por un preservativo de amonio cuaternario y un tensioactivo de octilfenol polioxietilado no iónico y, todo ello, en un medio acuoso. Estas formulaciones son útiles para el tratamiento de enfermedades y/o situaciones que están causadas por, asociadas a, o acompañadas de procesos inflamatorios, pudiendo mencionarse, entre otras, glaucoma, edema macular, uveitis, retinopatía diabética o conjuntivitis, o en caso de cualquier traumatismo debido a cirugía o a algún daño en el ojo.

Asimismo, es conocido que la asociación de un corticoide con un antibiótico, para el tratamiento de procesos infecciosos del polo anterior ocular, presenta las siguientes ventajas:

1. Acortan la evolución de la enfermedad ya que los signos y síntomas desaparecen con mayor rapidez.
2. La combinación en un sólo frasco del antibiótico y el corticoide facilita el tratamiento al paciente, evitando errores y mejorando el cumplimiento del mismo.
3. Los corticoides administrados junto a antibióticos, ambos de forma tópica, disminuyen el picor e irritación de la mucosa que provocan estos últimos tras la administración (tolerancia).

Las ventajas, eficacia y seguridad de los preparados con combinaciones de antibiótico y corticoide para el tratamiento de los procesos infecciosos del polo anterior del ojo, ha sido probada repetidamente en numerosos ensayos clínicos y estudios experimentales.

Los corticoides tópicos pueden presentar en ocasiones efectos indeseables, sin embargo cuando se uti-

lizan correctamente en combinación con antibióticos adecuados, son muy útiles para el tratamiento de las patologías en las que intervienen agentes infecciosos. Estos preparados combinados son una potente arma terapéutica tanto para el oftalmólogo como para el médico en general.

- 5 Un estudio a doble ciego realizado por Aragonés (Aragonés, J.V. The treatment of blepharitis: a controlled double blind study of combination therapy. *Annals of Ophthalmology* 1973, January 49-52), en pacientes con blefaritis crónica, mostró que la combinación de antiinflamatorio y antiinfeccioso es mucho más eficaz que el tratamiento antiinfeccioso solo. Los enfermos tratados únicamente con antibiótico y cuyos síntomas persistían fueron tratados con corticoides, experimentando una espectacular mejoría. No se encontraron efectos indeseables debido a los corticoides. El autor remarca las ventajas de un solo frasco para la administración del tratamiento cuando se deben aplicar dos fármacos ya que evita confusiones y mejora el cumplimiento de la pauta por parte del enfermo.

- 15 Estudios clínicos realizados en blefaritis y blefarconjuntivitis demuestran que la combinación antibiótico-corticoide alivia más rápidamente los signos y síntomas y es efectiva en las variedades más graves de blefaritis. Opinan que estas asociaciones deberían estar a disposición de los especialistas al menos en los casos de blefaritis y blefarconjuntivitis estafilocócica de etiología mixta. (Leopold, I.H. Clinical use of Corticosteroids in anterior segment inflammatory disease initiated by replicating agents. *Tr Am Acad Ophth & Otol* (1975), 79(Jan-Feb):117-127). Alexander (Alexander et al A new corticosteroid-antibiotic preparation in eye and ear infections. *General Practitioner Clinical Trials* (1966); 197:94-96) obtiene conclusiones similares tanto en blefarconjuntivitis bacterianas como en el caso de otitis externas y medias.

- 25 En un estudio realizado en modelo experimental de queratitis bacteriana en conejos (Leibowitz, H.M.; Kupferman, A. Topically administered corticosteroids. *Arch Ophthalmol* (1980), 98:1287-1290) se pudieron comprobar los efectos producidos por la interacción de un antibiótico y un corticoide. Los resultados mostraron que pese a la supuesta interferencia que los corticoides pueden ejercer en los mecanismos de defensa del huésped ante la infección, el balance de la combinación de los mismos aplicados de forma tópica junto a un antibiótico, es positivo. El corticoide ejerce una acción antiinflamatoria inespecífica y el antibiótico continúa eliminando microorganismos sin aparente interferencia. Se llega a la conclusión de que un corticoide aplicado de forma tópica junto con un régimen tópico antibiótico apropiado no aumenta la replicación bacteriana si el corticoide no se administra más frecuentemente que el antibiótico. Cuando ambos fármacos se encuentran combinados en un mismo preparado, la aplicación es simultánea y con la misma frecuencia.

- 35 Leibowitz y Kupferman (Leibowitz, H.M.; Kupferman, A. Drug interaction in the eye, *Arch. Ophthalmol* (1977), 95:682-685) realizaron un trabajo experimental con objeto de estudiar posibles interacciones entre el corticoide y antibiótico al ser instilados conjuntamente en el ojo. Ninguna de las combinaciones estudiadas mostró disminución en la efectividad en comparación al corticoide, solo e incluso se observó una mayor eficacia que parece indicar efecto sinérgico entre ambos compuestos.

- 40 Existen también referencias sobre el uso de corticoides en el curso de tratamiento con antibióticos en infecciones oculares (Manabe, R; Murai, Y. Clinical use of sulbenicillin eye drops. *Folia Ophthal Jap* (1974) 25 (12): 1313-1318), ambos en forma tópica, con el objeto de disminuir el picor y la irritación que éstos últimos producen.

- 45 A pesar de todo lo dicho en los párrafos precedentes, la terapéutica antiinfecciosa ocular actual presenta todavía bastantes inconvenientes, algunos de los cuales se señalan en lo que sigue:

- 50 El tratamiento de infecciones oculares con trimetoprim en solución oftálmica es efectivo frente a gérmenes Gram positivos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *Strp. pneumoniae* y *Strp. viridians*) y algunos Gram negativos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), pero su espectro de acción no es completo.

- 55 La polimixina B es activa únicamente frente a microorganismos Gram negativos (*Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella* y muchas cepas de *Pseudomona aeruginosa*), pero su espectro de acción tampoco es completo.

- 60 Ciertos microorganismos presentan, con mucha frecuencia, resistencias frente a determinados antibióticos de uso oftálmico, tales como pentamicina, ampicilina, tobramicina y cefalosporinas, por lo que su uso se está restringiendo poco a poco.

El uso de dicha combinación antibiótica mejora las posibilidades de tratamiento en estos casos.

Además, pueden darse reacciones de *hipersensibilidad* a los antibióticos anteriormente mencionados. En el caso de la tobramicina su frecuencia es de hasta un 3 %.

5 Otros antibióticos de amplio espectro como el Cloramfenicol pueden ser causa de *reacciones adversas graves* (anemia aplásica) incluso al ser utilizados por vía tópica.

Existen asimismo *problemas de tolerancia* para la mayor parte de los antibióticos tópicos, ya que aún siendo eficaces, no se ha logrado una formulación que no produzca irritaciones.

10 Es necesario por tanto un producto de amplio espectro, que sea efectivo frente a Gram positivos y Gram negativos, incluyendo *Pseudomona aeruginosa*. La terapéutica debe ser segura, presentando la menor frecuencia posible de reacciones adversas locales y sistémicas, así como de reacciones alérgicas.

15 Además, con gran frecuencia los procesos infecciosos se acompañan de un gran *componente inflamatorio* que es preciso tratar mediante un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o corticoides tópicos. Estos, aunque altamente eficaces no están desprovistos de efectos secundarios indeseables como empeoramiento del proceso infeccioso y aumento de la presión intraocular. Cuando el AINE o el corticoide se administra conjuntamente con un antibiótico apropiado y no más frecuente que éste, estas reacciones adversas se reducen al mínimo.

Sería por lo tanto muy ventajoso disponer de un preparado único que aliviara tanto el proceso infeccioso como la inflamación de que se acompaña. Esto supondría una mayor comodidad para el médico y para el paciente y mejoraría el grado de cumplimiento del tratamiento. La combinación antibiótico-corticoide, aunque indispensable, no cubre, como ya se ha indicado, todo el espectro de posibilidades clínicas ya que en ciertos pacientes está contraindicada su administración. En estos casos podría utilizarse un antiinflamatorio no esteroide (AINE) sin riesgos y con un similar efecto antiinflamatorio.

25 En esta línea, la presente invención presenta unas nuevas formulaciones farmacéuticas que, además del agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo, incorporan un antibiótico perteneciente al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa, apta para su administración tópica en procesos inflamatorios oculares que se presentan acompañados de infección.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica en la que se combina un agente antiinflamatorio y un antibiótico para su utilización tópica en procesos inflamatorios oculares que se presentan acompañados de infección.

40 En particular la invención se refiere a una formulación farmacéutica en la que se combina un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo y un antibiótico perteneciente al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa.

Los procesos inflamatorios oculares acompañados de infección que pueden ser tratados con las formulaciones descritas en la presente invención son queratitis marginal, blefarconjuntivitis, queratoconjuntivitis flictenular o cualquier trauma ocular causado por un accidente o una intervención quirúrgica. Además las inflamaciones y las infecciones oculares también pueden ser tratadas con las formulaciones descritas en la presente invención.

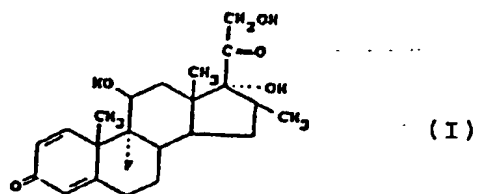
50 Entre los agentes antiinflamatorios de tipo esteroideo que pueden incorporarse en las formulaciones de la presente invención, pueden mencionarse los siguientes:

- Betametasona, de fórmula estructural (I):

55

60

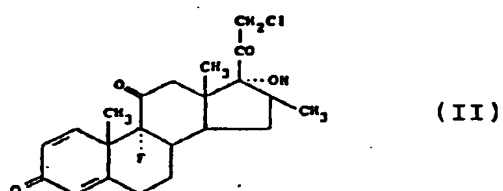
5



10

- Clobetasona, de fórmula estructural (II):

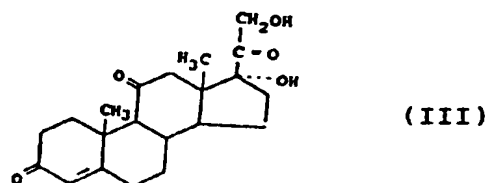
15



20

- Cortisona, de fórmula estructural (III):

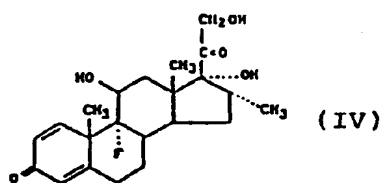
25



30

- Dexametasona, de fórmula estructural (IV):

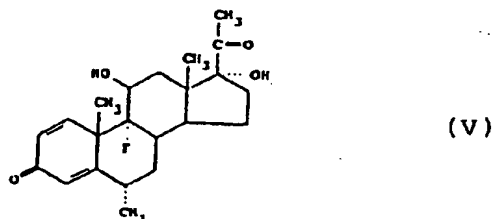
35



40

- Fluorometolona, de fórmula estructural (V):

50



55

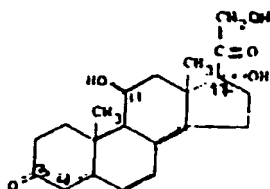
60

ES 2 065 846 A1

- Hidrocortisona, de fórmula estructural (VI):

5

10



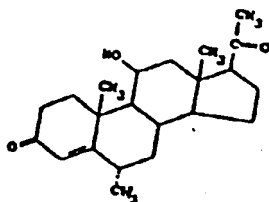
(VI)

- Medrisona, de fórmula estructural (VII):

15

20

25

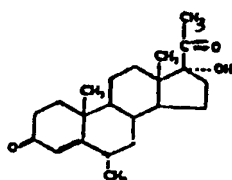


(VII)

- Medroxiprogesterona, de fórmula estructural (VIII):

30

35



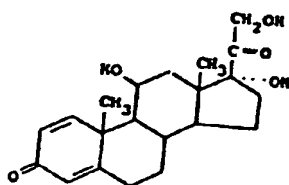
(VIII)

- Prednisolona, de fórmula estructural (IX):

40

45

50

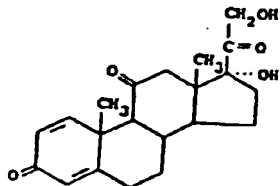


(IX)

- Prednisona, de fórmula estructural (X):

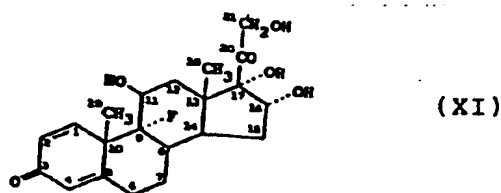
55

60



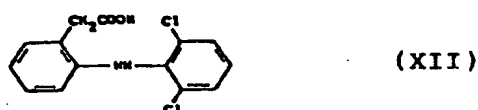
(X)

- Triamcinolona, de fórmula estructural (XI):

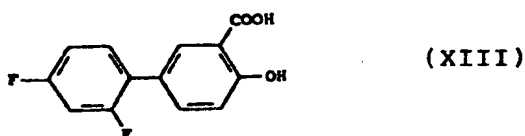


Por otra parte, entre los agentes antiinflamatorios de tipo no esteroídico que pueden incorporarse en las formulaciones de la presente invención, pueden mencionarse los siguientes:

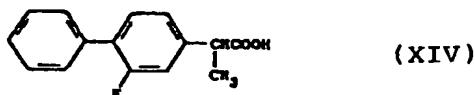
- Diclofenaco, de fórmula estructural (XII):



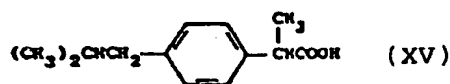
- Diflusinal, de fórmula estructural (XIII):



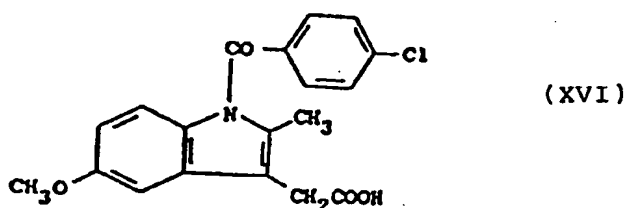
- Flurbiprofeno, de fórmula estructural (XIV):



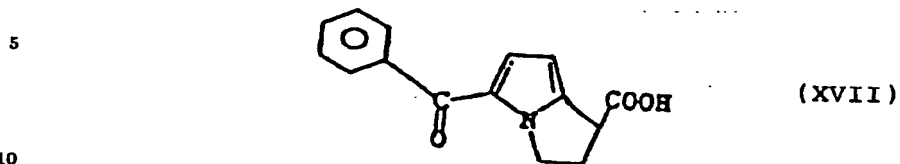
- Ibuprofen, de fórmula estructural (XV):



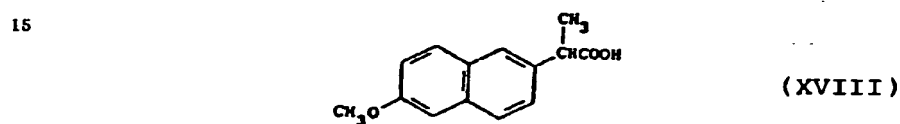
- Indometacina, de fórmula estructural (XVI):



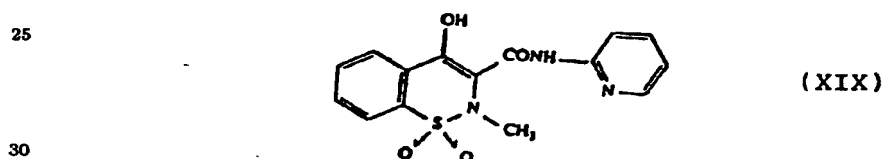
- Ketorolaco, de fórmula estructural (XVII):



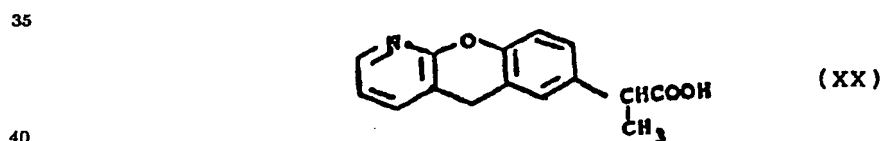
- Naproxen, de fórmula estructural (XVIII):



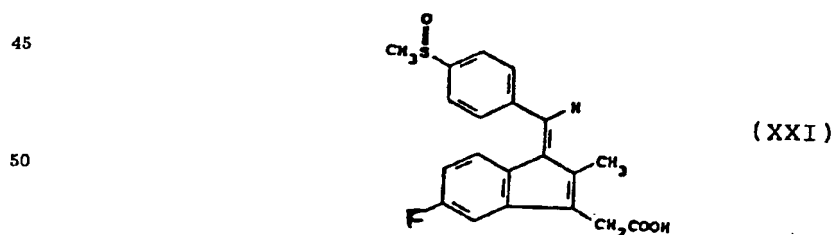
- Piroxicam, de fórmula estructural (XIX):



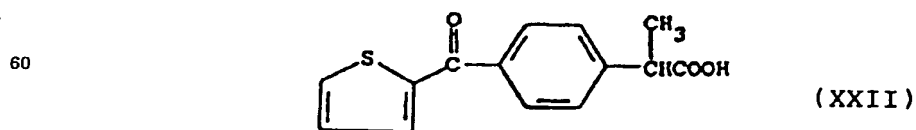
- Pranoprofeno, de fórmula estructural (XX):



- Sulindac, de fórmula estructural (XXI):



- Suprofen, de fórmula estructural (XXII):

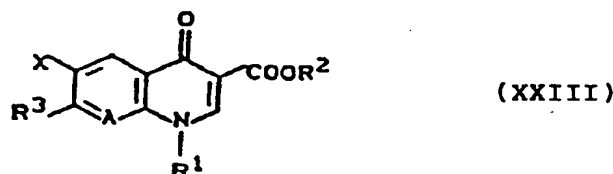


ES 2 065 846 A1

También es posible incorporar, en las formulaciones de la presente invención, una combinación de ambos tipos de agentes antiinflamatorios.

Asimismo, la presente invención incluye los isómeros, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos.

Los antibióticos contenidos en las formulaciones de la presente invención, pertenecen al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa y tienen la fórmula general (XXIII) siguiente:

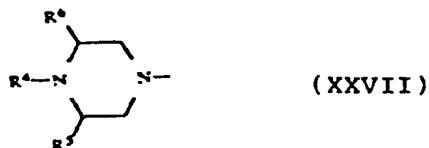
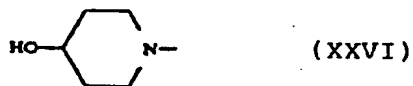
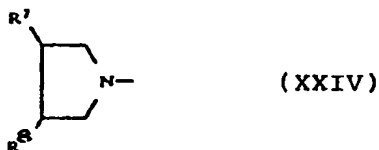


donde

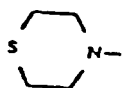
R¹ representa un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxietilo, 2-fluoroetilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, fenilo, 4-fluorofenilo ó 2,4-difluorofenilo;

R² representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo;

R³ representa un grupo metilo o un grupo amino cíclico seleccionado entre los de las fórmulas (XXIV) a (XXXIV) siguientes:



ES 2 065 846 A1



(XXIX)

5

10



(XXX)

15

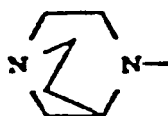
20



(XXXI)

25

30



(XXXII)

35

40



(XXXIII)

45

50



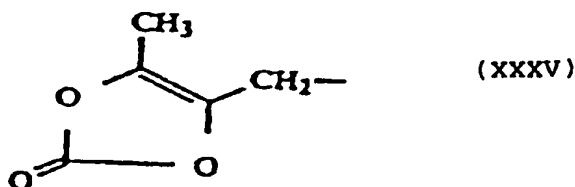
(XXXIV)

55

60

en las que

R⁴ representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, alilo, propargilo, 2-oxopropilo, 3-oxobutilo, fenacilo, formilo, CFCl₂-S, CFCl₂-SO₂-, CH₃O-CO-SO-, bencilo, 4-aminobencilo o un grupo de fórmula (XXXV):



R⁵ representa un hidrógeno o un grupo metilo;

R⁶ representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo ó benciloximetilo;

R⁷ representa un hidrógeno, un grupo amino, metilamino, etilamino, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroxilo ó hidroximetilo, y

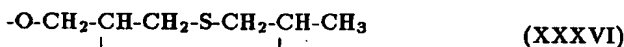
R⁸ representa un hidrógeno, un grupo metilo, etilo ó cloro;

X representa un hidrógeno, flúor, cloro ó un grupo nitro y

A representa un nitrógeno ó un grupo C-R⁹, donde

R⁹ representa un hidrógeno, un halógeno, como el flúor o el cloro, un grupo metilo, nitro ó

A, junto con un R¹, puede formar un puente con las estructuras (XXXVI) ó (XXXVII) siguientes:



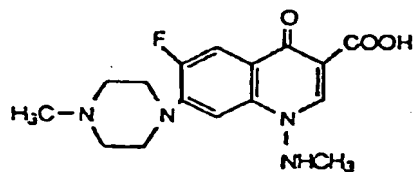
La presente invención también incluye los isómeros, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos.

Los antibióticos pertenecientes al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa incluidos en la presente invención son activos frente a un gran número de microorganismos Gram-negativos y Gram-positivos. Microorganismos Gram-positivos sensibles a los compuestos incluidos en la presente invención son *Staphylococcus aureus* (incluyendo las cepas meticilin-resistentes), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warnerii* y *Staphylococcus pneumoniae*, Microorganismos Gram-negativos sensibles a los compuestos incluidos en la presente invención son *Acinetobacter Calcoaceticus*, *Aeromonas Hydrophyla*, *Proteus Mirabilis*, *Serratia Marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae, anaerobias y *Legionella*. También los antibióticos incluidos en la presente invención han mostrado una excelente actividad frente a la *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

En concreto las formulaciones de la presente invención incluye uno o varios Inhibidores de la ADN Girasa, tales como:

- Amifloxacin, de fórmula estructural (XXXVIII):

5

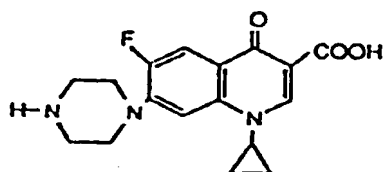


(XXXVIII)

10

- Ciprofloxacin, de fórmula estructural (XXXIX):

15

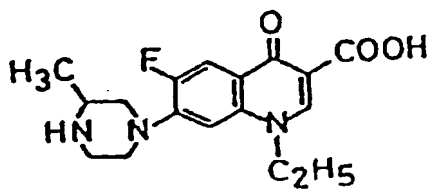


(XXXIX)

20

25 - 8-Desfluorolomefloxacin, de fórmula estructural (XL):

30

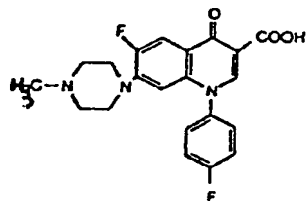


(XL)

35

- Difloxacin, de fórmula estructural (XLI):

40



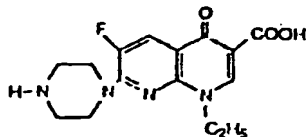
(XLI)

45

50

- Enoxacin, de fórmula estructural (XLII):

55

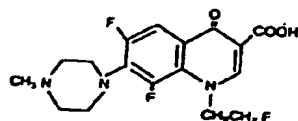


(XLII)

60

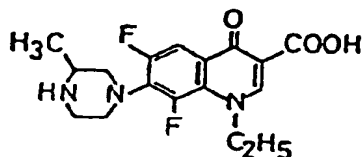
ES 2 065 846 A1

- Fleroxacino, de fórmula estructural (XLIII):



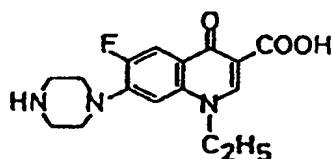
(XLIII)

10 - Lomefloxacin, de fórmula estructural (XLIV):



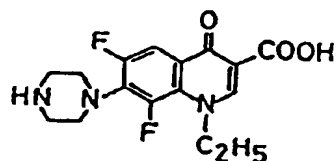
(XLIV)

20 - Norfloxacin, de fórmula estructural (XLV):



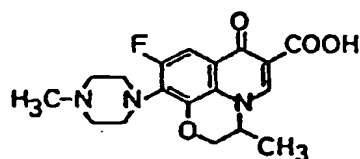
(XLV)

30 - 8F-Norfloxacin, de fórmula estructural (LVI):



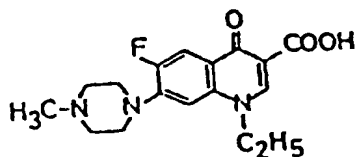
(XLVI)

40 - Ofloxacin, de fórmula estructural (XLVII):



(XLVII)

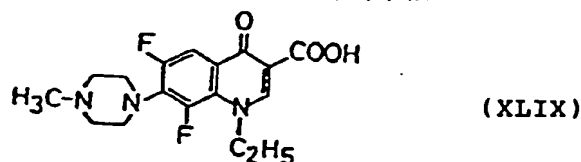
50 - Pefloxacin, de fórmula estructural (XLVIII):



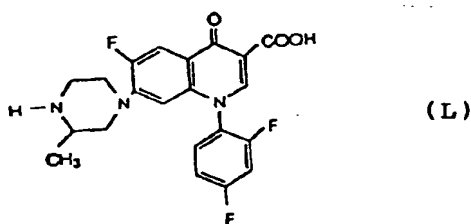
(XLVIII)

ES 2 065 846 A1

- 8F-Pefloxacino, de fórmula estructural (XLIX):



- Temafloxacino, de fórmula estructural (L):



Las composiciones de la presente invención comprenden la combinación de un agente antiinflamatorio esteroide, o un agente antiinflamatorio no esteroide, o una mezcla de ambos tipos de agentes antiinflamatorios y uno, o varios, antibióticos pertenecientes al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa.

Estas composiciones también pueden contener otros compuestos utilizados tradicionalmente en preparados oftálmicos, como son agentes isotonzantes, sustancias amortiguadoras del pH, agentes viscosizantes, agentes humectantes, agentes quelantes, agentes antioxidantes y agentes conservadores.

La incorporación de algún representante de los grupos de compuestos citados anteriormente depende de las características que se quieran conferir a los preparados finales. La elección de un compuesto u otro depende de las características físicas, físico-químicas y químicas del resto de los componentes de la formulación en orden a obtener un preparado estable, bien tolerado y terapéuticamente eficaz.

En los párrafos siguientes, tanto en la parte descriptiva de la presente memoria como en la Nota Reivindicatoria, los porcentajes se expresan en peso/volumen en aquellos casos en que la forma farmacéutica resultante sea líquida. Es decir, una disolución, una suspensión, una emulsión, la fracción líquida de un preparado extemporáneo, etc. Sin embargo, en los casos en que el producto resultante de la aplicación de la invención sea un sólido o un semisólido, como una pomada, un gel, la fracción sólida de un preparado extemporáneo, etc., el porcentaje se expresa en peso/peso.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención contienen 0,001-5,0% del agente antiinflamatorio o sus derivados antes indicados, junto con 0,05-5,0% del Inhibidor de la ADN-Girasa o sus derivados también mencionados anteriormente. Dichas formulaciones presentan un pH comprendido entre 4 y 9.

Como agentes isotonzantes se pueden nombrar el Cloruro sódico, la Glicerina, el Manitol y el Sorbitol, entre otros. Estos compuestos se utilizan para conseguir la tonicidad requerida en el preparado. Típicamente estos compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre 0,4 y un 1,4%.

Como sustancias amortiguadoras del pH, se pueden incluir los Acetatos, los Citratos, los Boratos y los Fosfatos entre otros. Este tipo de productos se introducen en las formulaciones para mantener el pH estable durante la vida del producto y mejorar la tolerancia cuando la utilización del producto así lo requiera. Típicamente estos compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre 0,01 y un 2,0%.

Como agentes viscosizantes, que mejoran el tiempo de residencia del producto en su lugar de aplicación o aseguran la homogeneidad de la dosificación en los casos en que el producto resultante es una suspensión, se pueden citar el Alcohol polivinílico, la Polivinilpirrolidona, la Metilcelulosa, la Hidroxipropilcelulosa, la Hidroxiethylcelulosa, la Carboximetilcelulosa, la Hidroxipropilmetilcelulosa, entre otros.

ES 2 065 846 A1

Típicamente estos compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre 0,01 y un 2,0%.

Como agentes humectantes, que mejoran el contacto entre el sólido y el vehículo acuoso en las composiciones que resulten ser suspensiones o mejoran la solubilidad de algunos de los componentes de la formulación, se pueden incluir los Alcoholes grasos polietoxilados, los Alquilfenoles polietoxilados, los Ácidos grasos polietoxilados, los Esteres de sorbitano, las Alcanolamidas, el Alcohol cetílico, los Esteres de poliglicoles, entre otros tensioactivos no iónicos. Típicamente estos compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre un 0,01 y un 2,0%.

Como agentes quelantes podemos citar el Ácido cítrico y la sal disódica del Ácido etilendiamino tetracético, EDTA. Estos compuestos se incluyen para mejorar la actuación de los agentes conservadores. Típicamente estos compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre un 0,01 y un 2,0%.

Como agentes antioxidantes, para estabilizar las formulaciones incluidas en la presente invención, podemos destacar el Ácido Ascórbico, el BHT, el Sulfito sódico, Bisulfito sódico y el Metabisulfito sódico entre otros. Típicamente estos compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre un 0,01 y un 2,0%.

Como agentes conservadores, para evitar la contaminación del producto, se pueden incluir los derivados de amonio cuaternarios, como Cloruro de Benzalconio, el Bromuro de Cetilmetilamonio, el Cloruro de Cetilpiridina, los derivados Organomercuriales, como el Timerosal, el Acetato fenilmercurio y el Nitrato Fenilmercurio, y los p-Hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, y sus sales sódicas, el Clorbutanol, el Alcohol Beta-feniletílico, el Alcohol bencílico, el Diacetato de Clorhexidina, el Digluconato, el Ácido Sórbico, entre otros. Las formulaciones de la presente invención también incluyen las mezclas de los citados compuestos. Típicamente estos compuestos se utilizan en niveles comprendidos entre un 0,0005 y un 1,0%.

Otros excipientes opcionales se pueden utilizar en función de las características de los Inhibidores de la ADN Girasa y de los agentes antiinflamatorios utilizados, como pueden ser agentes que incrementen la solubilidad (Ciclodextrinas), agentes Crioprotectores (Dextrano, Manitol, Ácido Cítrico, Ácido Tartárico) cuando la forma farmacéutica resultante precise ser un preparado extemporáneo para mejorar la estabilidad, los excipientes utilizados normalmente en pomadas farmacéuticas (Aceite mineral, Parafina, Lanolina, Colesterina, etc.), o los excipientes utilizados normalmente en la obtención de hidrogeles (Poli(hidroxietilmetacrilato), Poli(N-vinilpirrolidona), Alcohol Polivinílico, Polímeros del Ácido Acrílico, como son todos los tipos de Carbopol, entre otros).

La presente invención incluye las diferentes formas farmacéuticas (disoluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas y preparados extemporáneos) obtenidas al combinar los diferentes compuestos citados anteriormente. Las características de los componentes elegidos pueden condicionar la forma farmacéutica necesaria para obtener un preparado estable, bien tolerado y terapéuticamente eficaz.

En concordancia con la presente invención, la combinación resultante incorpora entre un 0,001 y un 5% de los respectivos agentes antiinflamatorios, preferiblemente entre un 0,05 y un 3% de los agentes antiinflamatorios y entre un 0,05 y un 5,0% de los respectivos Inhibidores de la ADN Girasa, preferentemente entre 0,10 y un 1,5% de los Inhibidores de la ADN Girasa.

El pH de las formulaciones incluidas en la presente invención oscila entre 4 y 9, dependiendo el rango óptimo de los agentes antiinflamatorios, o mezcla de ellos, y de los Inhibidores de la ADN Girasa, o mezcla de ellos, elegidos. Para ajustar el pH de las formulaciones al valor deseado, además de los agentes amortiguadores comentados anteriormente, se pueden utilizar ácidos (Clorhídrico, Sulfúrico, etc.) o bases (hidróxido sódico, Hidróxido potásico, etc.).

La cantidad de preparado que se puede administrar al animal receptor depende de la naturaleza de éste (especie, edad, tamaño) así como del estado general de salud y de la severidad y tipo de la enfermedad que padezca. Aunque la pauta de la dosificación la ha de establecer el médico, se recomienda que la aplicación de las formulaciones incluidas en la presente invención se realice de 2 a 4 veces al día, instilando cada vez una o dos gotas.

Las formulaciones incluidas en la presente invención pueden ser envasadas en los recipientes utilizados normalmente para este tipo de preparados, atendiendo al tipo de forma farmacéutica resultante.

Las combinaciones incluidas en la presente invención se han de elaborar en condiciones estériles.

ES 2 065 846 A1

La presencia de los Inhibidores de la ADN Girasa no afecta a la actividad de los agentes antiinflamatorios utilizados, así como la presencia de los agentes antiinflamatorios no interfiere en la actividad antimicrobiana de Inhibidores de la ADN Girasa.

- 5 Las formulaciones descritas en la presente invención resultan antimicrobiológicamente efectivas según los criterios de la Farmacopea Británica frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida Albicans* y *Aspergillus niger*.

Modos de realización de la presente invención

- 10 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos representativos de las composiciones incluidas en la presente invención, los cuales no deben considerarse como limitaciones del ámbito de la misma.

15 Ejemplo N°. 1

Suspensión oftálmica

20	<u>Sustancia</u>	<u>Cantidad para 100 ml.</u>
	Clobetasona 17 Butirato	0,100 g
	Lomefloxacino HCl	0,300 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,500 g
25	Glicerina c.s.p	300 mOsmol/kg
	Polisorbato 80	0,100 g
	EDTA Na ₂	0,025 g
	Cloruro de Benzalconio	0,003 g
30	Acido Clorhídrico/hidróxido sódico c.s.p.	pH 4,8-5,6
	Agua purificada c.s.p.	100 ml.

- 35 Para la obtención de la suspensión oftálmica se coloca en un recipiente adecuado el 90% del agua de la formulación y se adiciona el Cloruro de Benzalconio, la Glicerina, el EDTA y el Lomefloxacino. Se ajusta el pH con Acido Clorhídrico ó Hidróxido sódico y se adicionan los siguientes componentes: Polisorbato 80 y la Hidroxipropilmetilcelulosa. Se completa el volumen con agua purificada y se filtra la disolución resultante a través de un sistema de filtración de 0,22 micras previamente esterilizado. El filtrado resultante se recoge en zona estéril y en esas condiciones se adiciona la Clobetasona 17 Butirato, previamente esterilizada. El sistema se homogeneiza con un Turboagitador. La suspensión obtenida se dosifica en frascos adecuados, previamente esterilizados.

Ejemplo N° 2

45 *Suspensión oftálmica*

	<u>Sustancia</u>	<u>Cantidad para 100 ml.</u>
50	Fluorometolona	0,100 g
	Norfloxacino	0,300 g
	Hidroxietilcelulosa	0,250 g
	Cloruro Sódico c.s.p.	300 mOsmol/kg
55	Polisorbato 80	0,100 g
	EDTA Na ₂	0,025 g
	Cloruro de Benzalconio	0,004 g
	Acido acético	0,240 g
	Acetato sódico	0,320 g
60	Acido Clorhídrico/Hidróxido sódico c.s.p.	pH 4,8-5,6
	Agua purificada c.s.p.	100 ml.

ES 2 065 846 A1

Para la obtención de la suspensión oftálmica se coloca en un recipiente adecuado el 90% del agua de la formulación, y se adiciona el Cloruro de Benzalconio, el Acido Acético, el Acetato sódico, el Cloruro sódico, el EDTA y el Norfloxacino. Se ajusta el pH con Acido Clorhídrico ó Hidróxido sódico y se adicionan los siguientes componentes: Polisorbato 80 y la Hidroxietilcelulosa. Se completa el volumen con agua purificada y se filtra la disolución resultante a través de un sistema de filtración de 0,22 micras previamente esterilizado. El filtrado resultante se recoge en zona estéril y en esas condiciones se adiciona la Fluorometolona, previamente esterilizada. El sistema se homogeneiza con un Turboagitador. La suspensión obtenida se dosifica en frascos adecuados, previamente esterilizados.

10 Ejemplo N° 3

Suspensión oftálmica

	<u>Sustancia</u>	<u>Cantidad para 100 ml.</u>
15	Dexametasona	0,100 g
	Ciprofloxacino HCl	0,300 g
	Hidroxietilcelulosa	0,500 g
20	Manitol c.s.p.	300 mOsmol/kg
	Polisorbato 80	0,100 g
	EDTA Na ₂	0,025 g
	Cloruro de Benzalconio	0,010 g
	Acido acético	0,120 g
25	Acetato sódico	0,160 g
	Acido Clorhídrico/Hidróxido sódico c.s.p.	pH 4,8-5,6
	Agua purificada c.s.p.	100 ml.

Para la obtención de la suspensión oftálmica se coloca en un recipiente adecuado el 90% del agua de la formulación, y se adiciona el Cloruro de Benzalconio, el Acido Acético, el Acetato sódico, el Manitol, el EDTA y el Ciprofloxacino. Se ajusta el pH con Acido Clorhídrico ó Hidróxido sódico y se adicionan los siguientes componentes: Polisorbato 80 y la Hidroxietilcelulosa. Se completa el volumen con agua purificada y se filtra la disolución resultante a través de un sistema de filtración de 0,22 micras previamente esterilizado. El filtrado resultante se recoge en zona estéril y en esas condiciones se adiciona la Dexametasona, previamente esterilizada. El sistema se homogeneiza con un Turboagitador. La suspensión obtenida se dosifica en frascos adecuados, previamente esterilizados.

Ejemplo N° 4

Pomada oftálmica

	<u>Sustancia</u>	<u>Cantidad para 100 g.</u>
45	Indometacina	0,100 g
	Norfloxacino	0,100 g
	Parafina c.s.p.	100 g.

Para la obtención de la pomada oftálmica, se mezclan por separado cada uno de los principios activos, previamente esterilizados, con una cantidad de parafina 50 veces superior a su peso. Se refina cada una de las mezclas por separado a través de un molino de rodillos y posteriormente se mezclan con la cantidad restante de parafina. La mezcla se homogeneiza en una batidora, se vuelven a refinar a través de un molino de rodillos si es necesario, y finalmente se dosifican en tubos previamente esterilizados.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica a base de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico y un antibiótico perteneciente al grupo de los Inhibidores de la ADN Girasa para su utilización tópica oftálmica, caracterizada porque comprende:
 - 0,001-5,0% de un agente antiinflamatorio esteroídico o no esteroídico, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - 0,05-5,0% de un Inhibidor de la ADN Girasa, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - opcionalmente, 0,4-1,4% de un agente isotonzante;
 - opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente amortiguador del pH;
 - opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente viscosizante;
 - opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente humectante;
 - opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente quelante;
 - opcionalmente, 0,01-2,0% de un agente antioxidante;
 - opcionalmente, 0,0005-1,0% de un agente conservador;
 - opcionalmente, un excipiente adecuado a la forma de presentación farmacéutica de la formulación, presentando dicha formulación un pH comprendido entre 4 y 9.
2. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Betametasona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Clobetasona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Cortisona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Dexametasona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Fluorometolona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Hidrocortisona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Medrisona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Medroxiprogesterona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Prednisolona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Prednisona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio esteroide es la Triamcinolona, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
13. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no

esteroide es el Diclofenaco, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Diflusinal, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 15. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Flurbiprofeno, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Ibuprofeno, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es la Indometacina, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Ketorolaco, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

19. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Naproxen, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

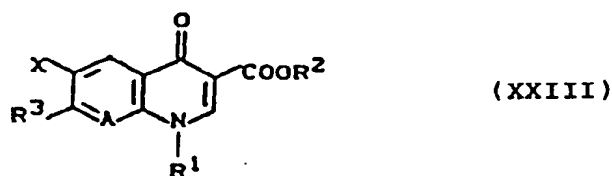
20. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Piroxicam, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Pranoprofeno, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Sulindac, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroide es el Suprofeno, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

24. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa tiene la siguiente fórmula general (XXIII):



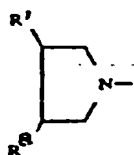
donde

R¹ representa un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxietilo, 2-fluoroetilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, fenilo, 4-fluorofenilo ó 2,4-difluorofenilo;

R² representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo;

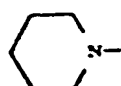
R³ representa un grupo metilo o un grupo amino cíclico seleccionado entre los de las fórmulas (XXIV) a (XXXIV) siguientes:

5



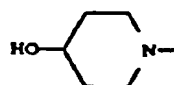
(XXIV)

10



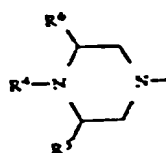
(XXV)

15



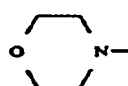
(XXVI)

20



(XXVII)

25



(XXVIII)

30

35

40

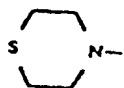
45

50

55

60

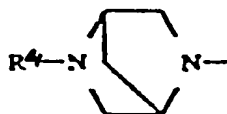
ES 2 065 846 A1



(XXIX)

5

10



(XXX)

15

20



(XXXI)

25

30



(XXXII)

35

40



(XXXIII)

45

50



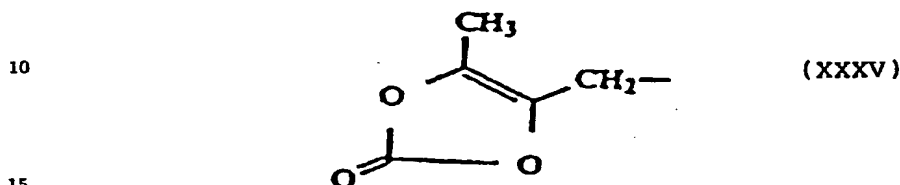
(XXXIV)

55

60

en las que

R^4 representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, 2-hidroxi-etilo, alilo, propargilo, 2-oxo-propilo, 3-oxobutilo, fenacilo, formilo, $CFCl_2-S-$, $CFCl_2-SO_2-$, $CH_3O-CO-SO-$, bencilo, 4-aminobencilo ó un grupo de fórmula (XXXV):



15 R^5 representa un hidrógeno ó un grupo metilo;

R^6 representa un hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo ó benciloximetilo;

20 R^7 representa un hidrógeno, un grupo amino, metilamino, etilamino, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroxilo ó hidroximetilo y

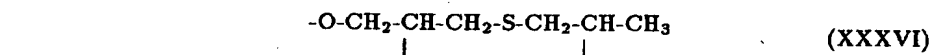
R^8 representa un hidrógeno, un grupo metilo, etilo ó cloro,

25 X representa un hidrógeno, fluor, cloro o un grupo nitro y

A representa un nitrógeno o un grupo $C-R^9$, donde

R^9 representa un hidrógeno, un halógeno, como el fluor o el cloro, un grupo metilo, nitro o

30 A, junto con un R^1 puede formar un puente con las estructuras (XXXVI) ó (XXXVII) siguientes:



40 25. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Ciprofloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

26. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el 8-Desfluorolomefloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 27. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Difloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

28. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Enoxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

29. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Fleroxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 30. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Lomefloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

31. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Norfloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 32. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el 8F-Norfloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 065 846 A1

33. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Ofloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
34. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Pefloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
35. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el 8F-Pefloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
36. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el Inhibidor de la ADN Girasa es el Terafloxacino, o un isómero, o un éster o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
37. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente isotonzante está seleccionado del grupo formado por el Cloruro sódico, la Glicerina, el Manitol y el Sorbitol.
38. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente amortiguador está seleccionado del grupo formado por los Acetatos, los Citratos, los Boratos y los Fosfatos.
39. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente viscosizante está seleccionado del grupo formado por el Alcohol polivinílico, la Polivinilpirrolidona, la Metilcelulosa, la Hidroxipropilcelulosa, la Hidroxietilcelulosa, la Carboximetilcelulosa y la Hidroxipropilmetilcelulosa.
40. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente humectante está seleccionado del grupo formado por los Alcoholes grasos polietoxilados, los Alquilfenoles polietoxilados, los Ácidos grasos polietoxilados, los Esteres de sorbitano, las Alcanolamidas, el Alcohol cetílico, los Esteres de poliglicoles.
41. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente quelante está seleccionado del grupo formado por el Ácido cítrico y la sal disódica del Ácido etilendiamino tetracético, EDTA.
42. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antioxidante está seleccionado del grupo formado por el Ácido Ascórbico, el BHT, el Sulfito sódico, Bisulfito sódico y el Metabisulfito sódico.
43. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente conservador está seleccionado del grupo formado por los derivados amonio cuaternarios, como Cloruro de Benzalconio, el Bromuro de Cetilmetilamonio, el Cloruro de Cetilpiridina, los derivados organomercuriales, como el Timerosal, el Acetato fenilmercurio y el Nitrato Fenilmercurio, y los p-Hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, y sus sales sódicas, el Clorbutanol, el Alcohol Beta-Feniletílico, el Alcohol bencílico, el Diacetato de Clorhexidina, el Digluconato y el Ácido Sórbico.
44. Una formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque el excipiente está seleccionado entre agentes que incrementen la solubilidad (Ciclodextrinas), agentes Crioprotectores (Dextrano, Manitol, Ácido Cítrico, Ácido Tartárico) cuando la forma farmacéutica resultante precise ser un preparado extemporáneo para mejorar la estabilidad, los excipientes utilizados normalmente en pomadas farmacéuticas (Aceite mineral, Parafina, Lanolina, Colesterina, etc.), o los excipientes utilizados normalmente en la obtención de hidrogeles (Poli(hidroxietilmetacrilato), Poli(N-vinilpirrolidona), Alcohol Polivinílico, Polímeros del Ácido Acrílico, como son todos los tipos de Carbopol).
45. Aplicación de las formulaciones de las reivindicaciones 1 a 44 anteriores para el tratamiento de las inflamaciones e infecciones oculares.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 065 846

⑫ N.º solicitud: 9300826

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 20.04.93

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁵: A61K31/57, 31/19, 31/405, 31/40, 31/54, 31/38, 31/47

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO-A-90/01933 (ALCON LAB. INC.) * pág. 1, líneas 20-26; reiv. 1 *	1, 2, 5, 6, 8, 10, 24, 25, 27, 31, 33, 35, 45
X	US-A-4844902 (GROHE) * columnas 2 y 3 *	1-12, 24, 25, 28, 31, 33, 34, 45
X	WO-A-91/17746 (THE PROCTER & GAMBLE CO.) * reiv. 4 *	1, 16, 19, 25
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 15.12.94	Examinador A. Maquedano Herrero	Página 1/1